



TITLE:

生体系物質の原子・電子解析

AUTHOR(S):

馬淵, 守

CITATION:

馬淵, 守. 生体系物質の原子・電子解析. 京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステム研究成果報告書 2020, 2019: 48-48

ISSUE DATE:

2020-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/251128>

RIGHT:

生体系物質の原子・電子解析

Atomic and electronic analyses on biological matters

京都大学大学院エネルギー科学研究科 馬渕守

研究成果概要

インテグリンは細胞内外を結ぶ膜貫通タンパク質であり、基板の形状や粗さ、剛性等の機械的性質を細胞内シグナリングとして接着細胞の核内へと伝達する機能をもつ。一連のシグナル伝達機構の初期段階として、インテグリンは Genu ドメインと呼ばれる“膝”を柔軟に変形させることで、不活性な屈曲構造を活性な直立構造へと変化させる。しかし、インテグリンの膝は人体の蝶番構造の膝と構造が大きく異なっており、非常に柔軟なループ状構造をとっている。このように柔軟な膝であるにも関わらず、どのようにして基板から受け取ったシグナルを細胞内部の核にまで正確に伝達できるのかは大きな疑問である。また、Genu ドメインには二価金属イオン(Genu イオン)が配位することが知られているが¹⁾、その生理学的機能は明らかにされていない。本研究では、シグナル伝達における Genu ドメインの機能を解明するため、非平衡分子動力学(SMD: Steered MD)計算による *in silico* でのインテグリンの仮想的な引張試験を実施した。

ヒトインテグリン $\alpha v\beta 3$ (ITGAVB3) のアミノ酸配列と Protein Data Bank (PDB) に登録されている断片的な結晶構造を鋳型として、ホモロジーモデリングによる ITGAVB3 の full-length モデルを作成した。作成したモデルを一定温度(300 K)・一定圧力(1 bar)に平衡化したのち、SMD (NAMD2.13/GPU)による引張試験を行った。引張試験は、ITGAVB3 の細胞内 tail ドメインを固定し、細胞外 head ドメインに一定速度(2 nm/ns)で外力を印加することで実行された。比較のため Genu イオンを取り除いたモデルに対しても同様の計算を実行した。得られた計算結果より、ITGAVB3 に働く力と伸びの関係や Genu の構造変化に対する解析を行った。さらにシグナル伝達の擬似シミュレーションとして、PRS (Perturbation Response Scanning)を ITGAVB3 に適用し、シグナルがタンパク質構造上をどのように伝播するかを解析した。

Genu イオンの除去により、ITGAVB3 の外力に対する強度の低下が確認された。各ドメイン間のリンカーの伸びを調べたところ、Genu イオンを除去することによって ITGAVB3 の下流への応力伝達が遮断されることが明らかとなった。さらに Genu ドメインの構造変化を分析したところ、Genu ドメインと下流の Calf-1 ドメインの間には、金属イオンを介した応力の伝達経路が形成されており、ループに沿って働く力が分散されることで安定的に下流へ力を伝達していることが示された。その裏付けとして PRS による擬似的なシグナル伝達シミュレーションでは、イオンを除去すると Genu 近傍で摂動が上流へと逆伝播することが示された。

参考論文: 1) C. Xie et al., PNAS **101** (2004) 15422-15427.

発表論文: なし